

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.**

30 F 371.222 (34 D 2)
(30 F 91) (34 G 4)
(30 O 0) (34 D 2)
(34 A 1) (30 F 913)
(34 B 4) (16 E 363)

特許庁
特許公報

特許出願公告
昭42-23274
公告 昭 42.11.11
(全19頁)

防カビ組成物およびその使用方法

特 願 昭 39-28905
出願日 昭 39.5.23
優先権主張 1963.5.23 (アメリカ国)
282551
発明者 ヨセフ・リチャード・ワグナー
アメリカ合衆国カリフォルニア・
モラガ・フィールドブルック・ブ
レイス 26
同 トーマス・ワイリアム・ハンブリ
ーズ
カナダ国オンタリオ・ロンドン・
ユニット・6・ロイヤル・ヨーク
・ロード 1220
同 ハーバート・ヘンストライト・
ロイス
アメリカ合衆国カリフォルニア・
オークデール・マックスウェル・
ロード 224
出願人 メルク・エンド・カムバニー・イ
ンコーポレーテッド
アメリカ合衆国ニュージャージイ
・ロホウエーイースト・リンカー
ンアヴェニュー 126
代表者 ジョーン・ジー・カナー
代理人 弁理士 岡部正夫

発明の詳細な説明

本発明はベンズイミダゾール化合物を活性成分とする人体医療用でない防カビ組成物に関する。有効な防カビ剤がないために悪影響をうける技術の分野は多くあり、またこの分野の中には塗料木材、織物、化粧品、皮革、タバコ、毛皮、ローブ、紙、パルプ、プラスチック、燃料、ゴム、および食品の諸工業が含まれる。防カビ剤またはその材料は医療たとえば皮膚、毛髪、爪および他の部分に伝染する動物の糸状菌伝染病の治療に使用される。防カビ剤はまた農業においても使用される。例えば植物、果実、種もしくは土壤において菌類が生長するのを防止しましたは極小にする

のに用いる。さらに防カビ剤はミコトキシコシス (Mycotoxicosis) を防止するのに有用である。このミコトキシコシスは内部疾患、腫瘍を起し死にいたらしめる動物の病気であつて、これは菌類から生じた毒素で汚染された食餌を摂取することによつて起るものである。本発明においてはある種の2-置換ベンズイミダゾールがこの望ましくない菌類の生長を制御するのに有効であることを発見した。

多くの防カビ剤が今までに記述された菌類を制御するために使用されたが、どれも完全に満足なものではなく、またこの菌類による攻撃から生ずる連続的損失はその制御についての問題を重大かつ永続的なものにした。菌類の生長を抑えるのに実際上有効な防カビ剤の数は少く、わずかに2、3の場合にのみ合成有機化学薬品が応用できることを発見されたに過ぎない。

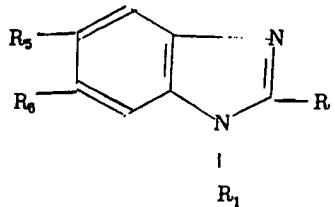
新規な防カビ剤を提供することは本発明の目的の一つである。さらに本発明の目的は新らしくかつ改良された菌類の生長を制御する方法を提供することである。本発明の他の目的は食品、植物および動物中のまたはその上の菌類の制御において有用な組成物を提供することにある。さらに本発明の目的は合成有機化学薬品で菌類を制御し、殺す方法を提供するにある。さらに他の本発明の目的および利点は本発明に関する以下の記述から明らかになるであろう。

本発明の記載に使用される「防カビ剤」および「防カビ的」という用語は菌類の生長を抑制することならびに菌類を殺すことを含み、広く菌類を制御することを意図した意味である。

本発明によればある種の2-ヘテロサイクリック・ベンズイミダゾールが高度に有効な防カビ剤であることが今や発見された。

当事者ならば次のことは判断できるであろう。すなわち、以下に記載する化合物のすべてがからずしも正確に同程度の防カビ的活性を有するわけではない。また本発明の特定の化合物の活性はその作用を受ける菌類の種次第で若干変化するであろうことは理解できるであろう。

本発明の人体医療用でない防カビ組成物において活性成分として用いられる化合物は次の一般式



(II)

(式中、R₁ は水素、低級アルカノイルまたはベンゾイルであり；

R₅ および R₆ は同一、または異なつて、

水素

フェノキシ

低級アルコキシ

ヘロ、

フェニル、

ヘロフェニル

低級アルコキシフェニル、

ジ低級アルキルアミノ、

イミダゾリル、または

チアゾリルであり；

Rはチアゾリル、イソチアゾリルまたはチアジアゾリルであり、これは低級アルキル置換されてもよい。)。

の化合物、その酸付加塩、またはその金属錯塩である。

防カビ剤として特に有効な本発明の範囲内にある化合物を例示すると次の通りである；

2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、2-[3'-(1', 2', 5'-チアジアゾリル)]ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-メトキシ・ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-フェノキシ・ベンズイミダゾール塩酸塩、2-(2'-メチル-4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、2-[4'-(1/2/3'-チアジアゾリル)]ベンズイミダゾール、1-アセチル-2-(4'-チアゾリル)-5-フェニル・ベンズイミダゾール、2-(4'-イソチアゾリル)ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-6-フルオロ・ベンズイミダゾール、2-(2'-チアゾリル)-5-(1'-イミダゾリル)ベンズイミダゾール、2-(4'-イソチアゾリル)-5-クロロベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-フェニル・ベンズイミダゾール、1-

アセチル-2-(2'-チアゾリル)-5-フェニル・ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-ブロモ・ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-クロロ・ベンズイミダゾール2-(2'-チアゾリル)-5-メトキシ・ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-(2'-フルオロフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩、2-(4'-チアゾリル)-5、6-ジフルオロ・ベンズイミダゾール、1-ベンゾイル-2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、2-(4'-チアゾリル)-5-フェノキシ・ベンズイミダゾール、2-[3'-(1/2/5'-チアジアゾリル)]-5-メトキシ・ベンズイミダゾール、2-(2'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、および1-アセチル-2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール。

本発明の2-置換ベンズイミダゾールは次の菌類の生長を制御するのに有効である。アスペルギルス種、例えばアスペルギルス・ニゲル、アスペルギルス・フラブス、アスペルギルス・フミガタス、アスペルギルス・オリゼー、アスペルギルス・ルチエノシス(*luchensis*)、アスペルギルス・ペルシカラ(*versicolor*)、アスペルギルス・シドウイ(*sydowi*)、アスペルギルス・ニドウランス(*nidulans*)、アスペルギルス・フラウカス(*flavicus*)、およびアスペルギルス・テレウス、ベニシリウム種、例えばベニシリウム・ノターツム、ベニシリウム・ロクエホルティ(*roqueforti*)、ベニシリウム・クリソゲナム、ベニシリウム・オキザリカム(*oxalicum*)、ベニシリウム・スピナロサム(*spinulosum*)、ベニシリウム・マルテンシイ(*martensii*)、ベニシリウム・シトリニウム(*citrinum*)、ベニシリウム・デイジタツム(*digitatum*)、ベニシリウム・エクスパンサム(*expansum*)、ベニシリウム・イタリカム(*italicum*)、ベニシリウム・シクロピウム(*cyclopium*)、およびベニシリウム・フニカラサム(*funiculosum*)、ノイロスピラ種、例えばノイロスピラ・シトフィラ(*sitophila*)、フォマ(*phoma*)種、例えばフォマ・テレストリウム(*terrestrius*)、リゾーブス種、アルテルナリア種、例えばアルテルナリア・ソラニ(*solani*)、ケトミウム種、例えばケトミウム・グロボスム、ケトミウム種、例えばケトミウム・クリバセウム(*clivaceum*)、およびモニリア種、例えばモニリア・シトフィラ

(*sitophilus*) およびモニリア・ニグラ (*nigra*)。

上記諸菌類は新鮮な、腐敗せぬようにした、または冷凍した食品において発見されることがある。これら食品は例えば、チーズ、穀物果子、穀粒、食肉、魚、家禽、油脂類、果実、野菜、焼いた物 (baked goods)、シロップ、菓子および同等物である。また、これら菌類は化粧品、皮革、電気絶縁体、織物およびそれらの生長を支持することのできる多くの他の材料の上に発見される。

本発明の諸化合物は植物、土壤、果物、種子、毛皮、木材および同等物の処理に使用できる。

これらの化合物の防カビ的有效性は土壤菌類、例えればリゾクトニア・ソラニ (*Rhizoctonia solani*)、フザリウム・ソラニ (*Fusarium solani*)、およびビチウム・ウルチマム (*Rhizium ultimum*)、植物菌類、たとえばエリシフェ、ボリゴニ (*Erysiphe polygoni*) およびアルテルナリア・ソラニならびに木バルブおよび木材を侵すものとして知られている死物寄生植物、例えればレンジテス・トラベア (*Lenzites trabea*) およびセラトシスチス・ピリフェラ (*Ceratostylium piliferum*) および塗料を攻撃するブルラリア・ブルランス菌に対して示される。

本発明の2-R-ベンズイミダゾールはまた病原菌例えればクリプトコッカス (*Cryptococcus*) 種、例えればクリプトコッカス・ネオフォルマンス (*neoformans*)、ホルモデンドラム種 (*Hormodendrum species*)、例えればホルモデン・ペドロソイ (*pedrosoi*)、およびジエオトリチヤム (*Geotrichum*) 種に対してその有効性を発揮する。

これらの化合物は各種の調剤形式で使用される。固体状としては微粉または粒状で用いられ、また液状としては溶液、エマルジョン、懸濁物、濃縮物、乳化し得る濃縮物、スラリーおよび同等物として用いられ、どの形式によるかは意図する用途、希望する調剤媒体次第である。

よつて本発明の化合物は本質的に活性な成分であるような化合物を含む防カビ的に活性な組成物をつくるのに用いられるることは理解できるであろう。また、これらの組成物は微粉碎された乾燥した、または液状の希釈剤、エクステンダー、充填剤、コンディショナーおよび補佐薬を含み、これらは各種のクレイ、けい藻土、タルクおよび同等

物、または水および各種有機液体例えれば低級アルコール、例えればエタノールおよびイソブロパノール、またはケロシン、ベンゼン、トルエンおよび他の石油蒸留分またはそれらの混合物を含む。

本発明の諸2-置換ベンズイミダゾールは相互に組合せて、もしくは他の防カビ活性材料と組合せて使用することができることは理解されるべきである。たとえば、2-(4'-チアゾル)ベンズイミダゾールとソルビン酸もしくはその塩、プロピオノ酸もしくはその塩、ミコスタチン (*mycostatin*)、ナトリウム・ジアセテート、トリコマイシン、アンフォテルシン (*anphotericin*)、グリゼオフルビン、ウンデシレン酸、クロルキナドール、5.7-ジクロロ-8-ヒドロキシノリン (ビオフォルム)、ナトリウム、0-フェニルフェノート、0-フエニルフェノールピフェニル、塩素化フェノール類、安息香酸ナトリウム、デヒドロ酢酸およびその塩、もしくはバラヒドロキシ安息香酸のエステル、例えればメチルおよびプロピルエステル (バラベンズ (*parabens*))、との混合物は適切な濃度で使用されると防カビ効果を挙げることができる。上記式 (II) で定義した化合物は適当な場合に有効な抗バクテリア材料と共用し例えればバクテリアの存在が望ましくない結果を生み出し、同時に菌類の有害な作用もある場合の応用において特に有用であるような状況下でそのおののの作用を結合して発揮せしめることもまた非常に明らかのことである。従つて、防カビ剤と抗バクテリア剤との組合せは殺菌石けんの製造、化粧品の製造飲食品例えればビール、チーズもしくは肉類、および皮革における応用において有用なものであろう。

土壤中に存在する各種の菌類の生長は前記ベンズイミダゾールを少量だけ土壤へ添加することによつて制限し、もしくは止めることができる。ここで用いる土壤という用語は植物の生長を支持することのできるすべての媒体を含むことを意図しており、腐植質、砂、肥料、混合肥料、人造の植物生長溶液および同等物を含むものである。

また本発明においては本発明の防カビ剤が植物の菌による病害に有効であり、また直接に葉と接触することによつて、または組織的に根から導入することによつて有効に利用できることが発見された。

本発明の化合物はまたバクテリアおよび酵母にも活性があり、適切な濃度水準においてはこれらの微生物の生長を抑制もしくは防止するために有

効に使用できる。

本発明のベンズイミダゾールは特定の濃度において特定の微生物に対する活性が異なることは当業者にとつて明らかのことである。従つて本発明のすべての化合物は防カビ剤および防腐剤として有効であるが、これらの化合物のあるものは他のものに比し例えば酵母、カビもしくはバクテリアに対して、より活性であろう。

上記(Ⅰ)式で示される防カビ剤は食品保存の分野で有用である。この分野では菌類は生パン、ケーキ、ぱん、西洋菓子、肉類、チーズ、果物、野菜穀物菓子、ジャムおよびゼリー、塩水、魚、家禽油脂類、ジュース、蜜、シロップ、薬味、アルコール性飲料、菓子およびその他の食料品をおかすことが知られている。

本発明の防カビ剤はチーズ上の菌類の制御に有効なことが発見された。これらの防カビ剤はその包紙に適用することもでき、または直接に食品その物の中に混ぜせしめることもできる。この活性な剤を包紙に用いるには当該技術において知られているいかなる方法、例えば防カビ剤を浸漬、噴霧もしくは付着させることによつて行つてもよい。すべてのチーズ、特にクリーム、チーズ、アメリカン、チーズ、スイス、チーズ、ブルー、チーズ、ミンスター、チーズ、グリイヤー(gruyere)、チーズ、コテツジ(cottage)、チーズ、チエダー(cheddar)、チーズ、ファーマーズ(farmers)、チーズ、パルメサン(parmesan)、チーズ、リコッタ(ricotta)、チーズ、モザレラ(mozzarella)、チーズかより同等物はこの方法によつて有効に保護される。

本発明の防カビ剤は果物例えはかんきつ類におけるカビの生長を抑制するのに有用である。この活性な剤は消費する前のいかなる時にも、好ましくは収穫後に適用することができる。たとえばこの防カビ剤は最初の貯蔵中、出荷の前もしくは後または消費前の最終的貯蔵中に適用できる。このベンズイミダゾール類は、これに關し種々の方式で使用でき、またはエマルジョン溶液、懸濁液などとして直接に果物へ適用することもでき、また果物の容器もしくは包紙に適用することもできる。活性な剤に対する適用なキャリヤーは当該技術において現在知られているワックスおよびその他の材料である。

また本発明によれば、上記(Ⅰ)式のベンズイミダゾールはパンのわり粉へ混合および焼く前に添加

することができ、それによつて最初製品がカビによつて損ぜられるのを防ぐことができる。この活性な剤は醸造物もしくは乾燥した成分、例えは粉へ、濃縮、溶液、懸濁物などとして添加することができる。均一に混合されたわり粉はすべての場合に望ましいものである。またこの活性な剤はショートニング(shortening)中に溶かすことによつてわり粉へ添加できる。例えは0.02グラムの2-(2'チアゾリル)ベンズイミダゾールを30gのショートニング中に溶かし、得られた溶液を1000gの粉へ添加し、粉を基準にして20p.p.mの濃度のベンズイミダゾールをつくる。ぱんの上のカビの生長を適切に防止するのに充分な濃度の本発明の化合物は、粉を基準にして約5-1000p.p.m.、好ましくは約20~200p.p.m.の量で用いることができる。本発明の2-置換ベンズイミダゾール、例えは2-チアゾリル・ベンズイミダゾールは風味、パンの嵩もしくは香に悪い影響を与えることなしにプロピオネートによつて現在技術的に可能な程度よりも優れた程度でパンを保存するのに特に有効である。さらに、本発明の化合物を防カビ剤として使用するときはしばしばパンの嵩が増える。

パンの使用寿命はそのカビの損傷に抵抗し得る能力に大きく左右される。カビの損傷を防止するのに適切な剤は同時に発酵に使用される酵母のいづれにも特別な抑制作用を与えないものである。原則としては、パンをカビによる損傷から守る最も望ましい剤はカビの生長に対して選択的作用を有するものである。驚くべきことは、上記式(Ⅱ)のベンズイミダゾールはこの高度に望ましい特性を有している。

上記(Ⅱ)式の化合物は適当な置換ニトロアニリンをヘテロサイクリック、カルボン酸またはその誘導体例えはエステルもしくは酸ハライドで適当な不活性溶媒例えはピリジン中に処理することによつて得ることができる。得られたアニリド上のニトロ基は次に還元され、ベンズイミダゾールの生成はこのアニリドを還元閉環系、例えは亜鉛一塩酸、亜鉛一酢酸、鉄一塩酸などで処理することによつて行われる。別法としてこのニトロアニリドは接触還元によつて還元することができ、その生成物は強酸たとえは塩酸を使用することによつて閉環される。

別法として、本発明のベンズイミダゾールは適当な置換O-フェニレンジアミンとヘテロサイクリック、カルボン酸もしくはその誘導体、例えは

ポリ磷酸と好ましくは約175~275℃の温度で約2~6時間反応させることによつてつくることができる。上記(II)式の化合物はまたニトロベンゼンからなる反応媒体もしくは適当な溶媒例えば低級アルカノール中でO-フェニレンジアミンをヘテロサイクリックアルデヒドで処理することによつて合成できる。この反応をニトロベンゼン以外の溶媒中で行うときは、その中間生成物を適当な酸化剤たとえば酢酸第二銅、四酢酸鉛、酢酸第二水銀、塩化第二鉄などで処理する。重金属試薬を用いて上記方法でO-フェニレンジアミンからベンズイミダゾールを形成させるときは、2-ヘテロサイクリックベンズイミダゾールの不溶性重金属塩が形成する。この材料は容易に遊離のベンズイミダゾールに変換することができる。即ちこの目的に適した試薬、例えば硫化水素、多硫化アンモニウム、水酸化アンモニウムなどによつて重金属塩を除去することによつて行う。

上記ベンズイミダゾールを製造する他の方法によれば、適当な置換アニリンを適当な触媒例えは塩化アルミニウムの存在においてヘテロサイクリックニトリルで処理して、ヘテロサイクリック化合物のN'-フェニルアミジン誘導体を形成させる。

次に上記N'-フェニルアミジン塩素化または臭素化してN-クロロもしくはN-ブロモ-N'-フェニルアミジンを生成させる。このハロゲン化は該N'-フェニルアミジンをアミジン基の窒素原子をハロゲン化し得る積極的(positive)ハロゲン化剤と反応させることによつて行われる。この好ましいハロゲン化剤は次亜塩素酸および次亜臭素酸である。これらはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属次亜ハロゲン酸塩をN'-フェニルアミジン酸付加塩の溶液へ添加することにより便宜にその場で生成され、この場合には酸付加塩の中和およびハロゲン化剤の発生が同時に起る。この目的に有用な典型的な次亜ハロゲン酸塩は次亜塩素酸ナトリウムもしくはカリウム、次亜臭素酸ナトリウムおよび次亜臭素酸カルシウムである。

上記ハロゲン化から生ずるN-ハロ-N'-フェニルアミジンは塩基例えはアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属水酸化物例えは水酸化ナトリウム、水酸化カリウムもしくは水酸化カルシウムで処理することによつてベンズイミダゾールに転換される。

上記(II)式の1-置換ベンズイミダゾールを得る1方法は非-1-置換化合物を適当な溶媒中

で水酸化ナトリウムと緊密に接触させることによつてこの化合物をアルカリ金属塩に変換させる方法である。水酸化ナトリウムのモル量がわずかに過剰なとき満足な結果を与えるが、もし希望するならばベンズイミダゾールと水酸化ナトリウムを等モル量使用することもできる。この反応は反応物をわずかに高い温度に温めて便宜に行なうことができるが、室温でも満足な結果を与える。

1-置換ベンズイミダゾールは次に、不活性溶媒中でベンズイミダゾール、アルカリ金属塩をアシル、低級アルキル、アルケニル、アラルキルもしくはアラルケニル、ハライドと接触させることにより得ることができる。この反応は大約室温ないし約100℃の温度において放冷して行われる。

ここに記載の2-置換ベンズイミダゾールは普通遊離塩基として分離される。この1-非置換ベンズイミダゾールは容易に酸で処理することによつて酸付加塩に変換される。このようにして形成される塩の例は鉄酸などとえばハイドロハライド、例えは塩酸塩、臭素酸塩および沃素酸塩、硫酸塩、硝酸塩、磷酸塩など、脂肪酸塩、およびポリカルボン酸塩などである。これらの塩のある物、例えはハイドロハライドは遊離塩基よりも遙かに水溶性である。適当な塩の生成によつて溶解度もまた減少するから、特定の化合物の溶解度特性は塩を適宜に選ぶことによつて便宜に調節されうる。

下記の諸例は例示のために与えるもので限定のためのものではない。

例 1

パンを次のような醸造の方法でつくる。

三重の醸造処方 (Triple Brew formulation)

水	1800g *
麦粉	300g
ショ糖	23g
アルカデイズ、イースト フード (Arkadys yeast food)	15g
ドライ・ミルク固体、非 脂性	45g
酵母	9.8g
塩	6.0g

米200mlの水を別に混合して酵母を懸濁させ

る。100mlの水を使用して塩を別に溶かす。

水を塩と酵母以外のすべての乾燥成分と混合し酵母の懸濁物を添加し、この醸造物を次に26～29℃(80～84°F)で常時攪拌して醸酵させる。15ないし20分後に塩溶液(38%)を添加し、攪拌を減らす。醸酵を90～120分間行わせておく。この醸造物を3等分量にわける。

このわり粉は次のようにしてつくられる。

900gの麦粉と30gの砂糖とを相互に混合する。8.1gのプロピオニ酸ナトリウムを水20mlおよびわり粉コンディショナー溶液(1DX(フット・インダストリーズ・コンパニー(Food Industries Company)1錠を水1立あたりに入れる)2.5ml中にとかし、醸造物の一部へ添加する。同様にして、第2の部分へ0.3gの2-(4'-チアソリル)ベンズイミダゾールを加える。この麦粉一砂糖の混合物へ三つの醸造物の一つを加え、20mlの水を用いて醸造物コンディショナーを洗い入れる。残つた醸造物のおののものは同様に同じ麦粉混合物へ添加される。この三つのわり粉をゆるい速度で15秒間混合し、

43℃(110°F)に加熱してとかした40gのショートニングをこの各わり粉へ添加し、この混

合を4.5秒間続ける。この混合を若干早い速度で8.5秒間つづける。次にわり粉の各部分を27℃(80°F)で3.0～4.0分間、75%の相対温度で醸酵させ、三つの部分に切り、そのおののをこねて鍋に入れ、38℃(100°F)で80～85%の相対温度で3.5分間ブルーフ(proof)され、225～230℃(435～445°F)で焼き、3.0～4.0分間調理(cook)する。この各処理から得られた三つの塊はさらに次のように処理される。

1. 一つの塊を対照用に用いる。

2. 一つの塊にアスペルギルス・ニゲルの胞子の水の懸濁物を噴霧する。

3. 一つの塊にペニシリウム種の胞子の水の懸濁物を噴霧する。

これらの三つの塊を適当な耐湿性、防塵性の保護物中に含んで30℃の大気中におき、定期的にカビの生長を調べる。その生長量は次のようにして評価した。

— 生長が認められず。

+= わずかにカビが生長。

+++++= 非常に甚だしくカビが生長。

この結果は次表に示されている。

第 I 表

時間 (日) (pla- in)	対 照			プロピオニ酸ナトリウム			2-(4'-チアソリ ル)ベンズイミダゾ ール		
	ブレイン	ペニシリウム	アスペルギル ス・ニゲル	ブレ イン	ペニシ リウム	アスペルギル ス・ニゲル	ブレ イン	ペニシ リウム	アスペ ルギル ス・ニ ゲル
4	—	—		+	—	—	—	—	—
5	—	++	++	—	—	—	—	—	—
6	—	+++	+++	—	—	—	—	—	—
7	—	+++++	+++++	—	+	+	—	—	—
11	D*	D	D	++++	+++++	D	—	—	**

* 捨てた。

** 外皮中の気泡上有2,3点あるのみ。

拡がる傾向なし。

同様な試験をペニシリウム・クリソゲナム、ペニシリウム・ノターツム、ペニシリウム・シトリ

ニウム、ベニシリウム、デイジタツム、ベニシリウム、クロエホルティ、ベニシリウム、エクスピ
ンサム、ベニシリウム、イタリカム、ベニシリウム、マルテンシイ、アスペルギルス、ベルシカラ
ーおよびアスペルギルス、シドウイを用いて行つ
て、各場合においてベンズイミダゾールは生長抑
制において重量対重量の基準でプロピオ酸ナトリ
ウムに比し少くとも60倍の有効性を有する。*

例 2

例1の操作を用いた他の実験において、0.0-
0.75重量%の2-(4'-チアゾリル)ベンズイ
ミダゾール(美粉基準で)、および0.25重量%
のプロピオ酸ナトリウム(美粉基準)を用いた。
その結果は第II表に示されている。

第 II 表

時間 (日) (pla- in)	対 照			2-(4'-チアゾリ ル)ベンズイミダゾー ル			プロピオ酸ナトリウム		
	ブレイン	ベニシリウム	アスペルギル ス.ニゲル	ブレ イン	ベニシ リウム	アスペ ルギル ス.ニゲル	ブレ イン	ベニシ リウム	アスペルギル ス.ニゲル
2	-	-	-	-	-	-	-	-	-
3	-	+	+++	-	-	-	-	-	-
4	-	+++	+++++	-	-	-	-	-	+++
5	+	++++	++++++	-	-	+	-	-	+++
6	+	+++++	++++++	-	-	+	-	-	++++
7	++	++++++	++++++	-	-	++	+	-	++++++

* 小片上に生長なし。- 拡がる傾向はんどなし。

2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールの代 * を用いると、第II表に示されたのと実質上同じ結
果が得られる。

(8)

特公 昭42-23274

例 3

清浄な滅菌したフラスコへ5mlの2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールおよび溶媒としての0.3mlのジメチルホルムアミドを添加する。次にその一部を水で希釈して、50mlの寒天に添加したとき、7.8ないし250mcg/mlの濃度になるような各種の濃度のベンズイミダゾールをつくる。この寒天をペトリ皿へ注いで固化した後、これへ下記第III表に示される型の菌類の胞子を接種する。防カビ作用が起る濃度がわかる。

第III表

2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールの防カビ作用

培養菌	防カビ濃度*
クリプトコッカス、ネオフ オルマンス	7.8~15.6
ホルモデンドラム、ペドロ ソイ	31.2~62.5

*濃度はmcg./ml. : 37℃で8日間培養

例 4

A 次の処方に従つて糸状菌伝染病の局所的治療のための水に不溶性の軟こうをつくる。

コレステロール	30g
ステアリル・アルコール	30g
ホワイト・ワックス	80g
ホワイト・ペトロラタム	860g
2-(2'-メチル-4'-チアゾリル)ベンズイミ ダゾール	90g

B 局所的に生じた糸状菌伝染病の治療のための水溶性軟こうは次のものからなる。

ポリエチレングリコール(m.w.4000)	
4000g	

ポリエチレン・グリコール(m.w.400)	
800g	
2-[3'-(1',2',5'-チ アジアゾリル)]ベンズイミ ダゾール	
100g	

上記軟こうおよび例5のクリームは当業者に知

られた技術をもちいてつくることができる。なお、これらは人体医療用ではない。

例 5

活性な剤を局所的に適用するためのクリーム製剤は次の処方でつくられる。

セチル・アルコール	9.2g
ステアリル・アルコール	9.2g
ナトリウム・ラウリル・サル フェート	1.5g
ホワイト・ペトロラタム	30.0ml
プロピレン・グリコール	10.0ml

全体を100.0gにするだけの蒸留水
2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダ
ゾール 11.1g

本発明の化合物は約0.01%ないし約30%、好ましくは約0.5%ないし約15%の濃度で局所用製剤において使用される。なお、これらは人体医療用ではない。

例 6

綿のスワッチ(Swatches)に各種濃度の2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールのアルコール溶液を含浸させる。この織物を風乾して、アスペルギルス・ニゲル、アスペルギルス・テレウス、アスペルギルス・フラブス、アスペルギス・オリゼー、ペニシリウム・クリソゲナムおよびケトミウム・グロボスムからなる微生物の混合物を接種する。これらの菌類は1%酒石酸でPH5.5に酸性にされたブライン・ハート・インフュージョン(Brain-Heart Infusion)(BHI-Difco)プロス中に懸濁されている。この織物を次に室温で乾燥させ、各個に滅菌ペトリ皿へおき、室温で100%湿度の霧閉気で培養する。10日後に次の結果が得られる。

2-(4'-チアゾリル) ベンズイミダゾールの 濃度(p.p.m.)	カビの生長
0	陽性
6.3	陽性
12.5	陰性
25	陰性

2-(4'-チアゾリル)
ベンズイミダゾールの
濃度

50 陰性
100 陰性

例 7

11個の滅菌フラスコの1つへ下記の11の化合物の1種の25mgを入れる。他の10個のフラ

スコのおのの中へ残りの10の化合物を同様※入れる。少量のジメチルフォルムアミドを溶媒として添加する。この溶液を次に水で希釈し、50mlのじやがいもデキストローズ・アガーフ(PH 5.6 Diffo)へ添加しないとき3.1ないし250mcg./mlの濃度が得られるような活性成分の濃度にする。この寒天を次にペトリ皿へ注ぎ、放置して固化させる。次にアスペルギス・ニゲルおよびベニシリウム種の胞子を接種する。室温で3日間培養後の防カビ作用が起る濃度が知られる。

菌類の生長制御における有効な濃度

防カビ剤	アスペルギルスニゲルに対する有効濃度※	ベニシリウム種に対する有効濃度※
2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	<3.1	<3.1
2-[3'-(1',2',5'-チアジアゾリル)]ベンズイミダゾール	25~50	3.1~6.3
2-(2'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	50~100	6.3~12.5
2-(4'-チアゾリル)-5-メトキシ・ベンズイミダゾール	50~100	2.5~5.0
1-アセチル-2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	<3.1	<3.1
2-(4'-チアゾリル)-5,6-ジフルオロ・ベンズイミダゾール	6.3~12.5	<3.1
2-(4'-チアゾリル)-5-フルオロ・ベンズイミダゾール	3.1~6.3	<3.1
2-(4'-チアゾリル)-5-(4'-フルオロ-フェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩	1.25~2.5	1.25~2.5
2-(4'-チアゾリル)-5-プロモ・ベンズイミダゾール	1.25~2.5	3.1~6.3
2-(4'-チアゾリル)-5-フェニル・ベンズイミダゾール	2.5~5.0	5.0~10.0
2-(4'-チアゾリル)-5-(2'-フルオロ-フェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩	5.0~10.0	5.0~10.0

* 低濃度では生長が著るしいが高濃度では少ない。
例 8

2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールをビペットで取つてリゾクトニア・ソラニが伝染している土壠へ入れて、土壠中の濃度が110 p.p.m.になるようにする。この菌に感染した土壠と2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールのまつたくない対照物を別々に紙容器に入れ、綿をその中にプランツし、このプランツについて3週間後に病気の徵候を調べたところ、リゾクトニア・ソラニの50%が制御されたことが示された。

例 9

2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールおよびフザリウム・ソラニに感染した土壠とを用いて例9の方法を豆のプランツを用いて繰返す。

27 p.p.m. で100%の制御がされた。

例 10

ビチウム・ウルチウムに感染した土壠を用いて例9の方法を行ふと50 p.p.m. で2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールは菌の活動を部分的に制御するという結果を得る。

* 例 11

ピント・ビーン(Pinto bean)プランツを水中の各種濃度の2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールで徹底的に噴霧する。乾燥後、このプランツに鏽菌および粉状うどん粉病菌胞子を接種する。その結果は次のようであつて病気の徵候は未処理ビーンが著るしい。

菌類	2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール濃度	%生長制御
鏽菌	1000 p.p.m.	90
"	500 p.p.m.	85
"	100 p.p.m.	80
うどん 粉病菌	1000 p.p.m.	100
"	500 p.p.m.	100
"	100 p.p.m.	90

例 12

例11の方法を初期枯病感染トマトおよびセロリについて繰返し、次の結果を得た。

作物	菌類	2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールの濃度	%生長抑制
トマト	アルテルマリア・ソラニ	1000 p.p.m.	100
	"	500 p.p.m.	90
	"	100 p.p.m.	85
セロリ	初期枯病菌	1000 p.p.m.	100
	"	500 p.p.m.	100
	"	100 p.p.m.	90

例 13

2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール蒸留水中の各種濃度に希釈し、試験管へ注ぐ。ピント・ビーン・プランツを各管中におき、綿の栓をする。この綿栓はステム・サポートを与え、蒸発を防止する。4~8時間後にこのプランツに鏽菌と粉状うどん粉病菌胞子を接種する。鏽菌はキヤリヤー基準で25 p.p.m.で完全に制御され、粉状うどん粉病菌は1 p.p.m.で完全に制御される。

例 14

下の表に挙げた化合物をジメチルフォルムアミド中に溶かし、じやがいもデキストローズ・アガーレそれを添加し薬の濃度を100 mcg./ml.とする。この培地へアスペルギルス・ニゲルおよびベニシリウム種のカビを針金環で寒天へカク線することにより接種する。100 mcg./ml.でカビを抑制する化合物を下に表として挙げる。「4」という数字は高度の薬効を示し、3, 2, 1は薬効がそれに対応して減ずることを示す。

化 合 物	アスペルギル ス・ニゲル	ベニシリ ウム種
2-(4'-チアゾリル)-5-(4'-フルオロ-フェニル)ベンズイミダゾール・塩酸塩	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5-フルオロベンズイミダゾール	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5-ブロモベンズイミダゾール	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5-フェニルベンズイミダゾール	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5-(2'-フルオロ-フェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩	4	4
2-(2'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	4	4
1-ベンゾイル-2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5,6-ジフルオロ-ベンズイミダゾール	4	4
1-アセチル-2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5-(4'-メトキシ-フェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩	1	1
2-(4'-チアゾリル)-5-フェノキシ-6-フェニル・ベンズイミダゾール塩酸塩	2	1
2-[3'(1',2',5'-チアジアゾリル)]ベンズイミダゾール	4	4
2-(4'-チアゾリル)-5-メトキシベンズイミダゾール	4	4
2-(2'-メチル-4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール	3	3
2-[4'-(1',2',3'-チアジアゾリル)]ベンズイミダゾール	-	2

例 15

防止剤を含まない加工したアメリカン・チーズを薄く切り、角を落し、カビの生えたchedar・チーズから得られたベニシリウム種を接種する。おのおの約3-3/8オンス(約96グラム)の重さの薄切チーズの小さな均一な堆積にカビ胞子の微細な霧を接種する。この試料をセロハン・

ラミネット包紙でできるだけしつかりと包み、最小量の空気しか入れないようにして加熱シールする。この包装材料は包む前に2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール、ソルビン酸で被覆され、または被覆しないままにしておく。このソルビン酸の水準は1.07mg/平方インチないし2.99mg/平方インチ(0.166mg/平方センチメートル

ないし $0.46 \text{ mg}/\text{平方センチメートル}$ の間で変化し、中央値 (median) $0.2 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ($1.32 \text{ mg}/\text{平方インチ}$) を有する。包紙 1 平方センチ当たりに用いられる $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ の量は $0.0046 \text{ mg}/\text{平方cm}^2$ ないし $0.11 \text{ mg}/\text{平方cm}^2$ の間で変化し中央値 $0.039 \text{ mg}/\text{平方cm}^2$ を有する。包装された試料は標準の 2.27 kg (5 ポンド) チーズ紙箱中にキツチリと詰めこまれ $7 \sim 10^\circ\text{C}$ ($45 \sim 50^\circ\text{F}$) で冷凍する。カビの生長の観察は一週間の間隔で行われる。

処理をうけなかつた包紙中の試料の 6 個全部が 5 週間貯蔵後に目に見えるカビの生長を示した。6 個のソルビン酸で処理された試料 ($0.166 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ($1.07 \text{ mg}/\text{平方インチ}$)) の 1 つはチーズと包紙との間の接触不良部分の点にカビの生長を示した。 $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ で処理した 18 個の試料のどれもこの 5 週間目の検査では目に見えるカビの生長を示さなかつた。8 週間貯蔵後に $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ で処理された試料の 1 つ ($0.022 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ($0.141 \text{ mg}/\text{平方インチ}$)) が包紙との接触不良な点でカビの生長を示した。20 週間後に、第 2 のソルビン酸処理試料 ($0.23 \text{ mg}/\text{cm}^2$ ($1.49 \text{ mg}/\text{平方インチ}$)) に目に見えるベンシリウム・カビが生長した。

22 週間貯蔵後、6 個のソルビン酸処理試料の中 2 個、および 18 個の $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ 処理試料の中の 1 個の全部がベンシリウム・カビで損われた。

例 16

クリーム・チーズの試料を 40 p.p.m の $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ 、 500 p.p.m のソルビン酸カリウムおよび 1500 p.p.m のプロピオン酸カルシウムで処理する。このチーズ試料を滅菌ペトリ皿中に拡げ、アスペルギルス・ニゲル、ベンシリウム・ロクエホルティおよびベンシリウム・ノターツムの諸カビ類の懸濁液からのループを用いて接種する。すべての試料を 28°C で 4 日間保存する。未処理試料はこの 4 日間後にこれら 3 種のカビすべてがおびただしく生長したが、 40 p.p.m の $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ で処理した試料はなんらカビの生長を示さない。 1500 p.p.m のプロピオン酸カリシウムの場合にはアスペルギルス・ニゲルの痕跡量が生長し、 500 p.p.m のソルビン酸カリウムを用いたときはアスペルギルス・ニゲルに対しほとんど

抑制効果を示さない。

例 17

$2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ 塩酸塩を滅菌水へ加えてその水溶液を得る。この溶液をサブロウドのデキストローズ・アガーハ加えベンズイミダゾールの濃度を 0.1 ないし $100 \text{ mcg}/\text{ml}$ の範囲にする。約 20 mcg のベニシリウムおよび 40 mcg のストレプトマイシンを寒天へ添加し起り得べきバクテリアによる汚染を制御する。

この接種物は各種の培養菌を 24°C でサブロウドのデキストローズ液体培養地で生長させることによつてつくる。この培養基は微細な懸濁物にするために手で碎く。このカビの懸濁物を標準針金ループで寒天表面にカク線法で接種する。このプレートは 24°C で培養する。生長を防止する薬の最低水準を最小抑制濃度として記録する。

死物寄生的菌類に対する $2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ の静菌的活性

培養菌	最小抑制濃度 (mcg/ml)
アルテルナリア・ソラニ	4
アスペルギルス・フラプス	4
アスペルギルス・フミガタス	8
アスペルギルス・ルチエンシス	20
アスペルギルス・ニドウランス	8
アスペルギルス・ニゲル	40
アスペルギルス・グラウカス	1
アスペルギルス・テレウス	4
ケトミウシウム・クリバセウム	20
モニリア・ニグラ	10
ベンシリウム・オキザリカム	1
ベンシリウム・スピナロサム	1
ベンシリウム・フニカラロサム	<1

例 18

$2 - (4' - \text{チアゾリル})\text{ベンズイミダゾール}$ 水溶液および下記の表に挙げた菌数の接種物を例 18 に記載の方式と同様な方式で調製する。このベンズイミダゾールの防カビ効果は 10% の加熱

不活性化した馬の血清を含むサブロウドのデキストローズ培地を用いる試験管希釈操作によつて評価する。試験管は接種され、37℃で培養を行う。菌類の生長は20日間隔で記録する。最小抑制濃度は生長防止する最低の薬の水準である。次表は得られた結果を示すものである。

培養菌	最小抑制濃度 (mcg./ml)	病原菌に対する2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールの防カビ活性	
		クリプトコッカス・ネオフォルマンス	ジエオトリチャム種
クリプトコッカス・ネオフォルマンス	20~30		
ジエオトリチャム種	15		
ホルモデンドラム・ペドロソイ	10~15		

例 19

5 mlのジメチルフォルムアミドへある量の2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールを溶かす。このある量というは、サブロウドの液体培地を添加し、さらに液体基質で希釈したとき培地中の薬の濃度が2.5~100 p.p.m.になるような量である。この培地を滅菌し(121℃、15分間、1.06 kg/cm² ゲージ(15 p.s.i.g.))次に滅菌水中に懸濁した試験微生物を接種する。かくして得られた次の結果は菌の生長を完全に防止するのに必要な化合物の量を百万部当りの部として表わしたものである。

防カビ的活性	
菌類	最小抑制濃度 p.p.m.
アスペルギルス種(カビのついたタバコから得た)	2.5
ベニシリウム種(カビのついたタバコから得た)	2.5
レンジテス・トラベア	5
ブルラリア・ブルランス	5
アスペルギルス・オリゼー	5

菌類	最小抑制濃度 p.p.m.
リゾーブス種	100
ベニシリウム・シクロビウム	2.5
モニリア・シトフイラ	100
ノイロスボラ・シトフライ	5
フォマ・テレストリウス	5

例 20

サブロウドの液体培地のかわりにじやがいもデキストローズ培地を用いる以外には例20の操作を行う。

セラトシスチス・ビリフェラは100 p.p.m.試験された最低水準で抑制された。

例 21

2-(4'-チアゾリル)-ベンズイミダゾールの金属酢塩のアスペルギルス・ニゲルに対する防カビ活性

2-(4'-チアゾリル)-ベンズイミダゾール金属錯塩の防カビ活性を試験管中の液体培地においてシーリアル希釈法(serial dilution technique)によつて試験した。各試験化合物を2倍に希釈することはツアベックードックス(Czapek-Dox)培地中で行い、次に各試験管へこの試験微生物の培養物1滴を接種する。これらをスレイキングマシン(slaking machine)上で3~4日間28℃で培養して、そのときにおける最低抑制濃度(MIC)(例えは、目で判別できる程度の生長を抑制し得る試験化合物の最低濃度)を測定した。その結果は次表に示すとおりである。

化合物	MIC (mcg./ml)
2-(4'-チアゾリル)-ベンズイミダゾール・銅錯塩	1.25
2-(4'-チアゾリル)-ベンズイミダゾール・銅錯塩	6.25
2-(4'-チアゾリル)-ベンズイミダゾール・コバルト錯塩	6.25

化 合 物	M I O (mcg./ml)	※ ンズイミダゾールを含む2個の肉は損われずに残つた。
-------	--------------------	-----------------------------

2-(4'-チアゾリル)ベンズ
イミダゾール・マンガン錯塩 6.25

上記の諸錯塩はそれぞれの金属塩水溶液をメタノール中の2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールと混合することによって得られる。

例 22

寒天カク線操作により2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾール塩酸塩の防カビ活性をクラバセプス・ブルブラ (claviceps purpura) に対して試験する。この薬を滅菌蒸留水中に懸濁し、サブロウドのデキストロース・アガーハ添加して最終濃度が0, 0.1, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10, 25, 50および100mcg./mlのものを得る。この寒天の表面に試験微生物の懸濁液を用いてカク線法で接種し、このプレートを室温で14日間培養する。この化合物は50mcg./mlでこの菌の生長を抑制する。

例 23

犬用の食肉の6カの肉まんじゅうを各2個づつの3つの群に分け、第1の2個を50p.p.m. の2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールを含むようにつくり、第2の組をソルビン酸カリウム2000p.p.m. を含むようにし、また第3の組は未処理のまゝにしておく。この6個全部を次に培養室に入れる。この室は前に犬用の食肉に伝染した菌類にさらされたものである。かくして約32℃(90°F)で85%の相対湿度に維持する。2週間培養後、この両者の未処理試料はカビの生長によって損われた。はじめに培養室におかれてから3, 5週間後に、ソルビン酸カリウムで処理した肉まんじゅう2個の中の1つが損われたが、50p.p.m. の2-(4'-チアゾリル)ベ

ンズイミダゾールを含むエタノール中に浸漬する。さらに別の5個のオレンジに同様にかき傷をつけ薬を添加しないエタノールで処理する。この全部で10個のオレンジへベニシリウム・デイジタツムおよびベニシリウム・イタリカムを含むカビ胞子の懸濁物の微細なミストを噴霧する。

この接種されたオレンジは室温でプラスチック容器中に保へる。この容器は空気がその中を自由に流れることのできるものである。19日後に防カビ剤を含まないアルコールに浸漬したオレンジは全部ベニシリウムによつて損われたが、同期間ではベンズイミダゾールを含むエタノール中に浸漬されたオレンジは1個もカビの生長を示さなかつた。

第2の試験においては、12個のオレンジを4個づつの3つのグループに分けた。これらのオレンジはすべてかき傷を与え、4個のオレンジの一つの群は溶液もしくは懸濁状で250p.p.m. の2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールを含むワックス (ジョンソンズ・インダストリアル・ワックス (Johnsons Industrial Wax)) 中に漬けた。オレンジの第2の群は防カビ剤を添加しないワックス中に漬け、第3の群は未処理のまゝでおいた。12個のオレンジ全部へベニシリウム・デイジタツムおよびベニシリウム・イタリカムを含む懸濁液の微細なミストを噴霧する。そして室温で、空気の流通するプラスチックの容器中に保存する。試験の結果は次表に要約される。

ベニシリウムで損われた オレンジの数

処 理	10日	13日	20日	23日
未 处 理	1	2	3	4
ワックスのみ	2	3	4	4
ワックス中に2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールを含む	0	0	0	0

下記の参考例1ないし参考例11は本発明の防カビ組成物の活性成分であるベンズイミダゾール化合物の製法を例示するための参考例である。適当な出発物質を選ぶことにより上記のすべての防カビ剤はこれらの方法によつて製造できることが理解されるであろう。

参考例 1

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-フェニル・ベンズイミダゾール

18.6gのチアゾール-4-カルボン酸を塩化水素の発生が止まるまで80mlのチオニル・クロライドとともに還流する。この混合物を次に真空下で蒸発乾固し、この4-チアゾール・カルボン酸クロライドを固体のまゝ少しづつ、150mlの乾燥ビリジン中の3.09gの3-ニトロ-4-アミノビフェニルの溶液へ室温で添加する。次にこの混合物をスチーム・バス上で加熱し、攪拌し、約1時間行う。その暗色の均一な溶液を水へ注ぐ。この得られた沈殿を濾別し、水洗し、2.5N塩酸、水、飽和重炭酸ナトリウム溶液および最後に清水で洗浄する。この固体をアセトンから再結晶すると、N-(2-ニトロ-4-ビフェニル)-4'-チアゾール・カルボキサミド、融点215~217℃を生ずる。

250mlのエタノール中の14.3gのN-(2-ニトロ-4-ビフェニル)-4'-チアゾール・カルボキサミドを50℃で木炭触媒上の5%パラジウム3gをもちいて水素で還元する。次にこの触媒を濾別し、過剰の沸騰するエタノールでよく洗浄し、一緒にしたエタノール溶液を真空濃縮して約500mlの容積とする。この溶液に対して250mlの濃塩酸を添加する。固体が沈殿する。この混合物を6時間還流し、次に室温になるまで放置する。この沈殿した固体2-(4'-チアゾリル)-5(6)-フェニル・ベンズイミダゾール塩酸塩を濾別し、エタノール中に懸濁する。過剰の濃水酸化アンモニウムを添加する。沈殿が生成する。次にエタノールを均一な溶液が形成するまで加える。この溶液を脱色炭で処理し、濾過し、多量の水中に入れる。この暗色ゴム状沈殿物を酢酸エチルから再結晶し、2-(4'-チアゾリル)-5(6)-フェニル・ベンズイミダゾールを生ずる。融点216~217℃。

参考例 2

1-ベンゾイル-2-(4'-チアゾリル)-5-フェニル・ベンズイミダゾール
14g(0.05モル)の2-(4'-チアゾリル)

-5(6)-フェニル・ベンズイミダゾールへ充分な量の1:1ベンゼン-ジメチルフォルムアミド混合物を加え、静かに還流して実質的溶液を生成せしめる。0.055モルの水酸化ナトリウムを乾燥ベンゼン中の懸濁物として反応フラスコへ添加する。この反応混合物を攪拌している間(30分)に、水素ガスが発生し、ナトリウム塩が形成される。10mlの乾燥ベンゼン中の7.7g(0.055モル)のベンゾイルクロライドをこのナトリウム塩へ滴下添加する。静かな還流下で30分間攪拌後、この反応混合物を冷却し、2容積の乾燥トルエンで希釈し、有機層を小量の冷水で何回か洗浄する。この有機溶媒溶液を次に硫酸マグネシウム上で乾燥し、濾過し、濃縮して希望する1-ベンゾイル-2-(4'-チアゾリル)-5-フェニル・ベンズイミダゾールを回収する。

参考例 3

4-(4'-メトキシフェニル)-0-ニトロアニリン 10℃の250mlのビリジン中の6.8gの4-フェニルフェノールの溶液を6.2gのベンゾイルクロライドで処理する。反応混合物の温度は $\frac{1}{2}$ 時間で60℃に上昇し、次にさらに $\frac{1}{2}$ 時間で沸騰するに至る。この溶液を放冷し、この生成物を結晶させる。この混合物を2lの水へ添加し、過剰の濃塩酸を添加する。この得られた白色固体を濾過し洗浄し、乾燥すると4-フェニルフェニル・ベンゾエート；融点150~152℃をうる。

90℃の410mlの冰酢酸中の53gの4-フェニル・ベンゾエートの溶液を133mlの発煙硝酸で処理する。この温度は90℃に添加中に保つ。この混合物を室温にまで放冷し、この固体を濾過し、酢酸で洗浄する。この固体を次に750mlの沸騰する酢酸で温浸する。この混合物を40℃に冷却し、上澄液を傾瀉する。そしてこの固体を濾過し、洗浄し、乾燥すると4'-ニトロ-4-フェニルフェニル・ベンゾエート、融点215~216.5℃を得る。

30mlのエタノール中の6gの4'-ニトロ-4-フェニルフェニル・ベンゾエートの懸濁物を沸騰するまで加熱し、10mlの水中の4gの水酸化カリウムの溶液を徐々に添加する。15分後に、この混合物を冷却し、4-ヒドロキシ-4'-ニトロビフェニルのカリウム塩を得る。この塩を100mlの熱水中に懸濁させ、この混合物を濃塩酸で酸性にする。この混合物を次に冷却し、この黄色固体、4-ヒドロキシ-4'-ニトロビフェニルを濾過する。融点204~206℃。

50mlの水中の3.9gの4-ヒドロキシ4'-ニトロビフェニルおよび2gの水酸化カリウムの熱溶液をジメチル硫酸の過剰をもって少しづつ処理してゆく。この溶液を水酸化カリウムを添加してアルカリ性に保つ。この黄色固体を濾過し、ただちに50mlのエタノールから再結晶すると4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル、融点105~107℃を生ずる。第2のエタノールからの再結晶により融点は109~109.5℃に上る。

2.8gの4-メトキシ-4'-ニトロビフェニル、1.5mlの酢酸、1.5mlの無水酢酸および触媒としての炭素上に吸着された0.5gの5%パラジウムの混合物を室温で2.82kg/cm² (40p.s.i)で水素を用いて還元する。この触媒を濾過し、この濾液を減圧濃縮乾固する。

この固体残渣を50mlのエタノールから再結晶すると4-(4'-メトキシフェニル)アセトアニリド、融点207~208℃を得る。

6mlの冰酢酸と6mlの無水酢酸の中の1gの4-(4'-メトキシフェニル)アセトアニリドの溶液を50℃で3mlの冰酢酸中の0.35gの発煙硝酸の溶液で15~20分間処理する。

その温度をさらに15分間50℃に保ち、この溶液を150mlの水中へ注ぐ。濾過し、エタノールから再結晶すると4-(4'-メトキシフェニル)-0-ニトロアセトアニリド、融点136~137℃を得る。

0.53gの4-(4'-メトキシフェニル)-0-ニトロアセトアニリド、10mlのエタノールおよび5mlの濃塩酸の混合物を10分間還流すると溶液を得、次にこの生成物は分離析出しあらかじめ。これを濾過し洗净し、乾燥すると4-(4'-メトキシフェニル)-0-ニトロアニリン、融点166~168℃を生ずる。

参考例 4

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(4'-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール

2.56g (0.02モル)のチアゾール-4-カルボン酸、100mlのトルエンおよび2.4g (0.02モル)のチオニル・クロライドの混合物を2時間還流する。この混合物へ4.9g (0.02モル)のp-(4'-メトキシフェニル)-0-ニトロアニリン、100mlのトルエンおよび40mlのピリジンを添加する。

還流を2時間続ける。この反応混合物を過剰の塩酸を含む水と水の中へ注ぐ。この混合物をベンゼンで希釈し、この沈殿固体を溶解する。この層

を分離して、有機相を順次に希塩酸および重炭酸ナトリウム水溶液で洗净する。この溶液を乾燥し、200mlで濃縮し、この残分を多量のスクリーパルプ (Skelly Solve) Bで希釈する。この沈殿を濾過し、350mlのメチル・エチル・ケトンから再結晶する。

p-(4'-メトキシフェニル)-0-ニトロ-N-チアゾール-カルボニルアニリド、融点205~207℃の収率は4.1g (56%)である。

0.57g (0.0016モル)のo-ニトロ-p-(4'-メトキシフェニル)-N-4'-チアゾールカルボニルアニリド、50mlのメタノール、0.16ml (0.0016モル)の濃塩酸、および0.2gの5%パラジウム(ダルコ(darco)触媒上の)の混合物を室温で2.82kg/cm² (40p.s.i)の水素雰囲気下で搅拌する。還元が完了するとき、この触媒を濾過し、濾液を減圧濃縮乾固する。この残渣を次にそれ以上処理することなく使用する。40mlのエタノール、6mlの水、および0.6mlの濃塩酸中の約0.5gのp-(4'-メトキシフェニル)-N₁-(4-チアゾールカルボニル)-0-フェニレンジアミン塩酸塩の溶液を4時間還流させ、放冷する。2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(4'-メトキシフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩、融点(毛細管)約250℃、融点(ミクローサブステージ)210~215℃の収率は0.3g (55%)である。

参考例 5

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(2'-フルオロフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩

50mlのメタノール中の2.6gの2-フルオロ-4'-ニトロビフェニル溶液を2.82kg/cm² (40p.s.i)で室温で触媒としてダルコ上の5%パラジウムの0.5gで還元する。この触媒を濾過し、濾液を濃縮し減圧乾固し2~3gの2-フルオロ-4'-アミノビフェニル、油状残分を残す。30mlの乾燥テトラクロロエタン中の2.27g (0.012モル)の2-フルオロ-4'-アミノビフェニル、1.32g (0.012モル)の4-シアノチアゾールおよび1.62g (0.0012モル)の無水塩化アルミニウムの混合物を搅拌し、10gの水酸化ナトリウムおよび150mlの水の冷溶液中に注ぐ。この諸層を分離し、水性層を塩化メチレンで抽出する。一緒にした有機層を洗净し、乾燥し、濃縮すると油状残渣を残す。これを少量のメタノール中に溶かし、水で希釈する。この混合物をエーテル-アセトンで抽出し、この抽出物

を乾燥し、濃縮して粗N-2-フルオニ-ビフェニル(チアゾール)-4-アミジン、融点120~124℃を生ずる。エタノールと水との混合物から再結晶した後ではこの物質の融点は151~152℃である。

50mLのメタノール中の1.7gのアミジンの懸濁物を濃塩酸を添加してpH3.5~4の溶液にする。この溶液へ3モルの次亜塩素酸ナトリウム2.0mLを添加する。室温で3分間おいた後、2mLの水中の0.35gの水酸化ナトリウムの溶液を添加しこの混合物を10分間還流する。この溶液を冷却し、濃塩酸を加えてpH2に調節する。次にこの生成物は結晶をはじめ、0.85g(45%)の2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(2'-フルオロフェニル)ベンズイミダゾール塩酸塩、融点245℃、転移点145℃を得る。

参考例 6

1-(4'-アミノフェニル)イミダゾール
150mLのジメチルフルオルムアミド中の3.35gのイミダゾールの溶液へ徐々に26gの水酸化ナトリウムを加える。この混合物を約30分間攪拌し、それを次に100mLのジメチルフルオルムアミド中の7.88gのp-クロロニトロベンゼンの溶液へ添加する。最初の発熱反応が起つた後、この溶液を1/2時間還流し、1Lの水に注ぐ。この沈殿物を濾過し、アセトンから再結晶し、再びアセトン中に溶かし、再結晶するとN-(4'-ニトロフェニル)イミダゾール、融点195~198℃を得る。

200mLのメタノールへ21.2gのN-(4'-ニトロフェニル)イミダゾール、9.37mLの濃塩酸および炭素触媒上に吸着されたパラジウム1.0gを添加する。この混合物を1/2時間水素化し、濾過し、その濾液をはじめの容積の1/3に濃縮する。この溶液を次に75mLの水で希釈し、水酸化アンモニウムで再結晶する。かくして生成した沈殿を濾過し、その濾液を真空蒸発する。かくして生成した沈殿はN-(4'-アミノフェニル)イミダゾール、融点141~143℃である。

参考例 7

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(4'-イミダゾリル)ベンズイミダゾール
チアゾール-4-カルボン酸クロライドと4-(4'-アミノフェニル)イミダゾールとを反応させ、硝酸でニトロ化することによつてつくられた0.84g(0.0027モル)のN-[4'-(4'-イミダゾール)]-2'-ニトロ-4'-チアゾリ-

ルカルボキシアニリドの150mLのメタノールおよび1.3mLの濃塩酸中の懸濁物を室温で2.82kg/cm²(40p.s.i)で触媒として活性炭上の5%パラジウム0.5gをもつて還元する。この溶液を触媒から濾過し、減圧濃縮乾固する。この残分を25mLの水、25mLのエタノール、および2.5mLの濃塩酸の混合物中に再溶解し、この溶液を4時間還流する。これを減圧で濃縮乾固する。この残分をアルコール中に溶かし、過剰のエーテルを添加すると2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(4'-イミダゾリル)ベンズイミダゾールを与える。

参考例 8

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-(2'-チアゾリル)ベンズイミダゾール

10mLのテトラクロロエタン中の1.06g(9.6ミリモル)の4-シアノチアゾールおよび1.69gの2-(4'-アミノフェニル)チアゾールの溶液へ手早く攪拌下に1.28g(9.6ミリモル)の塩化アルミを添加する。この混合物を還流下で20分間攪拌し、放冷し、5規定の水酸化ナトリウム2.0mLで処理する。生じた黒色固体を次に濾別し、50mLのメチルアルコールを添加して完全に溶かす。このメチルアルコールの溶液を次に20分間攪拌されている5規定の水酸化ナトリウム溶液(7.5モル)へ滴下する。次にこの混合物を5分間攪拌し、濾過し、乾燥し、融点146~150℃の黄褐色の結晶性アミジンを与える。水-エタノールから再結晶すると150~153℃で融けるN-4-(2'-チアゾリル)フェニル(チアゾール-4-アミジン)を得る。

濃塩酸でpH4.5に調整した5mLのメタノールおよび5mLの水の中の上記で生成したアミジン500mg(1.75ミリモル)を含む攪拌下の溶液へ究極的に0.66mLの2.89規定の次亜塩素酸ナトリウムを添加する。固体が沈殿する。5分間攪拌後に1mLの水の中の0.084g(2.11ミリモル)の水酸化ナトリウムを添加する。還流温度にまで加熱すると固体はほとんど完全に溶液になる。次に溶液を濾過し、濾液を放冷すると、この間に油状沈殿物が濃塩酸の添加により結晶に変る。融点202~206℃水-塩酸から再結晶すると206~207℃で融ける希望する生成物を得る。

参考例 9

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-ジメチルアミノ-ベンズイミダゾール
50mLのトルエン中の4.1g(0.03モル)の

N,N-ジメチル-p-フェニレンジアミンの溶液を室温で30分にわたってチアゾール-4-カルボン酸クロライドの溶液へ添加する。このチアゾール-4-カルボン酸クロライドの溶液は50 mlのトルエン中で3.9 g (0.03モル)のチアゾール-4-カルボン酸および3.3 mlのチオニル・クロライドを還流させることによつて得られたものである。析出してくる固体を濾過し、トルエンで洗い、乾燥し、融点181~183℃の物質を得る。この試料の少量を水に溶かし、過剰の重炭酸カリウムを添加し、エーテルで塩基を抽出することによつて遊離塩基に変換する。

5 mlの硫酸中の1.4 g (0.005モル)のN-(p-ジメチルアミノ)-4'-チアゾールカルボキシアニリド塩酸塩の冷溶液へ4~5分にわたつて2.5 mlの硫酸中の0.2 ml (0.0044モル)の発煙硝酸を添加する。10分後に、この混合物を砕氷上に注ぐ。この氷を重炭酸カリウムを添加して中和する。そして生成したえび茶色の固体、[N-(p-ジメチルアミノ-O-ニトロ)-4'-チアゾールカルボキシアニリド]を濾過し、洗浄し、乾燥する。融点209~210℃。

アルコールから再結晶すると、この物質は210.5~211℃で融ける。

100 mlのメタノール中の46.0 mg (0.00157モル)のN-(p-ジメチルアミノ-O-ニトロ)-4'-チアゾールカルボキシアニリドおよび0.2 ml (0.002モル)の濃塩酸の溶液を室温で2.82 kg/cm² (40 p.s.i.)で活性炭上の5%パラジウムの0.2 gをもつて還元する。この木炭を濾別除去し、この濾液を減圧濃縮乾固する。この残渣を12 mlのエタノール、11 mlの水および1.2 mlの濃塩酸の混合物中に溶かし、この溶液を4時間還流する。過剰の酸をアンモニア水の添加により中和すると、固体が結晶しあらじめる。この混合物を冷却し、黄褐色の固体、[2-(4'-チアゾリル)-5(6)-ジメチルアミノ・ベンズイミダゾール]を濾別し、洗浄し、乾燥する。融点231~234℃。

参考例 10

2-(4'-チアゾリル)-5(6)-フルオロ・ベンズイミダゾール
1.0 g (0.07モル)のp-フルオロアニリン、1.1 g (0.07モル)の4-シアノチアゾール、1.33 g (0.07モル)の無水塩化アルミニウムおよび11 mlのテトラクロロエタンの混合物を攪拌し、20分間還流する。上澄液を傾瀝し、残渣

を25 mlのメタノールに溶かし、次に5規定の水酸化ナトリウム溶液50 mlへ添加する。大量の水を添加し、この混合物をエーテルで抽出する。エーテルを除去すると、この抽出物はN-4'-フルオロフェニル(チアゾール-4-アミジン)、融点100~102℃を生ずる。エタノール-水(1:1)から再結晶すると103.5~104.5℃で融ける生成物を生ずる。

25 mlのメタノールと25 mlの水の中の4.4 gのN-4'-フルオロフェニル(チアゾール-4-アミジン)の懸濁物を濃塩酸を添加してpH 4.5に調節する。この溶液へ2.8モルの次亜塩素酸ナトリウム7.3 ml (1当量)を添加する。室温で3分後に、4 mlの水中の水酸化ナトリウム1 gの溶液を添加する。この混合物を10分間還流する。淡色の固体[2-(4'-チアゾリル)-5(6)-フルオロ・ベンズイミダゾール]が現われ、冷却後これを濾別し、洗浄し、乾燥すると融点は251~253℃となる。

参考例 11

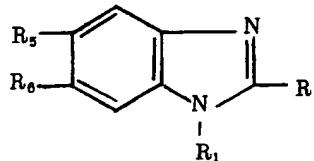
2-(4'-チアゾリル)-5,6-ジフルオロ・ベンズイミダゾール
50 mlのテトラクロロエタン中の5.2 g (0.04モル)の3,4-ジフルオロアニリン4.4 g (0.04モル)の4-シアノアゾールおよび5.4 g (0.04モル)の無水塩化アルミニウムの混合物を攪拌し、25分間還流し、放冷する。この溶液を傾瀝し、600 mlの水中の40 gの水酸化ナトリウムの溶液へ攪拌下に添加する。反応生成物としてN-3,4-ジフルオロフェニル(チアゾール-4-アミジン)、融点116~118℃を沈殿する。

1.2 gのN-3,4-ジフルオロフェニル(チアゾール-4-アミジン)および15 mlのメタノールの混合物を濃塩酸でpH 4.5に調節する。この溶液へ1.6モルの次亜塩素酸ナトリウム3.2 ml (1当量)を添加する。この混合物を室温で3分間放置する。12~15 mlの水中の0.5 gの炭酸ナトリウムの溶液を添加し、この混合物を10分間還流する。この混合物を冷却し、さらに水を加え、その生成物を濾別し、洗浄し、乾燥し、2-(4'-チアゾリル)-5,6-ジフルオロ・ベンズイミダゾールを得る。融点250℃。

なお、本発明において使用される化合物およびその製法についてはメルク社出願の特願昭39-62346号、特願昭39-65013号および特願昭39-65014に記載されている。

本発明の実施態様は次のとおりである。

1 式

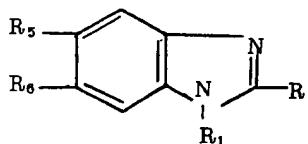


(式中 R はチアゾリル、イソチアゾリル、またはチアジアゾリルであり； R₁ は水素、アシル、低級アルキル、アルケニル、もしくはアラルケニル；および R₅ と R₆ は水素、低級アルキル、ハロ、フェニル、ハロフェニル、低級アルコキシフェニル、フェノキシ、または低級アルコキシでありもし R₅ と R₆ の 1 つがハロ以外のものであるときは、少なくとも R₅ と R₆ の一つは水素である)。の化合物もしくはその酸付加塩を含む人体医療用でない防カビの組成物。

- 2 麦粉、酵母および(1)項の防カビ成分からなることを特徴とするカビの生長に対し高い抵抗性を有するパンの製造に有用なものの組成物。
- 3 麦粉、酵母および 2-(4'-チアゾリル)ベンズイミダゾールからなることを特徴とするカビの生長に対し高度の抵抗性を有するパンの製造に有用な物の組成物。

特許請求の範囲

1 式



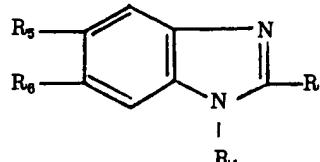
のベンズイミダゾールまたはその酸付加塩を活性成分として含むことを特徴とする人体医療用でない防カビ組成物。

(式中、

R₁ は水素、低級アルカノイルまたはベンゾイルであり；
R₅ および R₆ は同一、または異なつて、
水素、
フェノキシ、
低級アルコキシ、
ハロ、
フェニル、
ハロフェニル、
低級アルコキシフェニル、
ジ低級アルキルアミノ、
イミダゾリル、または、
チアゾリルであり；
R はチアゾリル、イソチアゾリルまたはアシアゾリルであり、
これは低級アルキル置換されていてもよい。

フェニル、
ハロフェニル、
低級アルコキシフェニル、
ジ低級アルキルアミノ、
イミダゾリル、または、
チアゾリルであり；
R はチアゾリル、イソチアゾリルまたはチアジアゾリルであり、これは低級アルキル置換されていてもよい)。

2 式



のベンズイミダゾールの金属酢塩を活性成分として含むことを特徴とする人体医療用でない防カビ組成物。

(式中、

R₁ は水素、低級アルカノイルまたはベンゾイルであり、
R₅ および R₆ は同一、または異なつて、
水素、
フェノキシ、
低級アルコキシ、
ハロ、
フェニル、
ハロフェニル、
低級アルコキシフェニル、
ジ低級アルキルアミノ、
イミダゾリル、または、
チアゾリルであり；
R はチアゾリル、イソチアゾリルまたはアシアゾリルであり、
これは低級アルキル置換されていてもよい。